

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amfotericină B lipozomală Tillomed 50 mg pulbere pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține amfotericină B în lipozomi 50 mg. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține amfotericină B 4 mg.

Excipienți cu efecte cunoscute:

Fiecare flacon conține fosfatidilcolină din soia hidrogenată 213 mg și zaharoză 900 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

pulbere pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă

pulbere liofilizată sterilă, de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Medicamentul Amfotericină B lipozomală Tillomed este indicat la pacienți adulți și copii cu vârsta începând de la 1 lună, pentru:

- Tratamentul micozelor severe sistemice sau profunde
- Tratamentul empiric al infecțiilor fungice suspectate la pacienții neutropenici febrili.

Medicamentul Amfotericină B lipozomală Tillomed se poate administra ca tratament secundar pentru leishmanioza viscerală (*Leishmania donovani*) pacienților imunocompetenți și pacienților cu sistemul imunitar compromis (de exemplu, persoanele infectate cu HIV) (vezi pct. 4.4).

Trebuie așteptate recidive la pacienții cu un sistem imunitar compromis. Nu există experiență în prevenirea recidivelor.

Trebuie ținut cont de recomandările naționale și internaționale privind utilizarea corectă a substanțelor antiinfecțioase.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în gestionarea bolilor fungice invazive.

Neechivalența medicamentelor cu amfotericină:

Diferite medicamente cu amfotericină (compuși cu deoxicolat de sodiu, lipozomali, lipidici) nu sunt echivalente în ceea ce privește farmacodinamica, farmacocinetica și dozarea. Prin urmare, nu trebuie utilizate în mod interschimbabil fără a se ține cont de aceste diferențe. Atât denumirea comercială, cât și numele comun și doza trebuie verificate înainte de administrare.

Pacienți adulți

Tratamentul micozelor:

Doza și durata tratamentului trebuie adaptate nevoilor specifice fiecărui pacient. Tratamentul începe, de obicei, cu 3 mg de amfotericină B lipozomală per kg de greutate corporală pe zi. În cazul infecțiilor cu *Aspergillus*, doza poate fi crescută treptat până la 5 mg/kg/zi.

Mucormicoză:

Evitați creșterea lentă a dozei. În caz de afectare a SNC, trebuie luat în considerare tratamentul cu doze mari, de 10 mg/kg/zi. Durata necesară a tratamentului pentru mucormicoză trebuie individualizată în funcție de amploarea bolii, fezabilitatea tratamentului chirurgical complet, gravitatea afectării sistemului imunitar și evaluările răspunsului clinic.

Tratamentul empiric al pacienților neutropenici febrili:

Pentru tratamentul empiric al pacienților neutropenici febrili suspecti de infecție fungică, se recomandă o doză de 3 mg/kg/zi.

Leishmanioză viscerală:

Trebuie urmate recomandările naționale și internaționale pentru tratament. Doza uzuală este de 3 până la 5 mg/kg/zi, cu intervale de tratament variabile. Durata tratamentului este de 10 până la 38 de zile, în funcție de regimul de tratament și de coinfectarea cu HIV.

Categorii speciale

Pacienți vârstnici:

Nu este necesară modificarea dozei.

Insuficiență renală:

Amfotericina B lipozomală a fost administrată în studii clinice la pacienți cu insuficiență renală în doze cuprinse între 1 și 5 mg/kg/zi, fără a fi necesară modificarea dozei sau a intervalului de administrare (vezi pct. 4.4). Administrarea în timpul procedurilor de hemodializă sau hemofiltrare trebuie evitată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică:

Nu există date disponibile pe baza cărora să poate fi oferite recomandări privind dozarea pentru pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea amfotericinei B lipozomale la copiii mai mici de 1 lună nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

După reconstituire și diluare, medicamentul Amfotericină B lipozomală Tillomed se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 – 60 de minute. Administrarea perfuziei poate fi încetinită (durând până la 2 ore), mai ales în cazul dozelor zilnice mai mari, pentru a se reduce riscul de reacții adverse (vezi pct. 4.4). Concentrația recomandată pentru o perfuzie intravenoasă este de 0,2 – 2 mg/ml de amfotericină B sub formă de Amfotericină B lipozomală Tillomed. Amfotericina B ca amfotericină B lipozomală a fost administrată în doze cumulate de 16,8 g timp de 3 luni, fără a provoca reacții toxice.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la soia, la alune sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anafilaxie și reacții anafilactoidale

Au fost raportate reacții anafilactice și anafilactoidale la amfotericina B lipozomală. În cazul unei reacții anafilactice/anafilactoidale grave, perfuzia trebuie oprită imediat, iar pacientului nu îi mai trebuie administrate perfuzii cu Amfotericină B lipozomală Tillomed.

Reacții la perfuzie

Alte reacții grave la perfuzie pot apărea în cazul administrării unor medicamente care conțin amfotericină B, inclusiv Amfotericină B lipozomală Tillomed (vezi pct. 4.8). Deși, de obicei, reacțiile la perfuzie nu sunt grave, trebuie luate măsuri de precauție adecvate pentru evitarea sau eliminarea lor la pacienții tratați cu Amfotericină B lipozomală Tillomed. Cele mai eficiente s-au dovedit a fi administrarea mai lentă a perfuziei (peste 2 ore) și administrarea de rutină de difenhidramină, paracetamol, petidină și/sau hidrocortizon.

Toxicitate renală

Amfotericina B lipozomală s-a dovedit a fi mult mai puțin toxică decât amfotericina B convențională, în special în ceea ce privește nefrotoxicitatea; totuși, pot apărea reacții adverse, inclusiv reacții adverse renale.

În studiile care au comparat efectele administrării de amfotericină B lipozomală în doza de 3 mg/kg pe zi și în doze mai mari (de 5, 6 sau 10 mg/kg pe zi), s-a constatat că ratele de incidență a creșterii creatininei serice, hipokaliemiei și hipomagnezemiei au fost considerabil mai mari în cazul dozelor mari.

Trebuie efectuată periodic o evaluare de laborator a electroliților serici, în special a potasiului și magneziului, precum și a funcțiilor renale, hepatice și hematopoietice. Din cauza riscului de hipokaliemie, poate fi necesară suplimentarea adecvată a potasiului în timpul administrării de amfotericină B lipozomală. Dacă apare o reducere semnificativă clinic a funcției renale sau o scădere a altor parametri, trebuie luată în considerare reducerea dozei, întreruperea tratamentului sau renunțarea la acest tip de tratament. Au fost raportate cazuri de hiperkaliemie (unele dintre ele conducând la aritmie cardiacă sau stop cardiac). Cele mai multe au apărut la pacienții cu insuficiență renală și, în unele cazuri, după suplimentarea potasiului la pacienții cu hipokaliemie anterioară. Prin urmare, trebuie evaluată funcția renală și efectuată evaluarea de laborator a potasiului atât înaintea, cât și în timpul tratamentului. Acest lucru este important în special la pacienții cu boală renală preexistentă, care au prezentat deja insuficiență renală, sau la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente nefrotoxice (vezi pct. 4.5).

Toxicitate pulmonară

S-a raportat o toxicitate pulmonară acută la pacienții cărora li s-a administrat amfotericină B convențională (sub forma complexului dezoxicolat de sodiu) în timpul unei transfuzii de leucocite sau la scurt timp după aceasta. Prin urmare, se recomandă amânarea perfuziilor cât mai mult posibil după acest eveniment și continuarea monitorizării funcției pulmonare.

Leishmanioză viscerală

Întrucât există date foarte puține din studii clinice referitoare la administrarea amfotericinei B lipozomale în leishmanioza viscerală, aceasta se recomandă doar ca tratament secundar.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per flacon/doză, adică, practic, este „fără sodiu”.

Copii și adolescenți

Din cauza lipsei de date privind siguranța și eficacitatea amfotericinei B lipozomale, nu se recomandă administrarea acesteia la sugarii sub o lună.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune cu amfotericina B lipozomală. Totuși, se știe că următoarele medicamente interacționează cu amfotericina B, deci, probabil, și cu amfotericina B lipozomală:

Medicamente nefrotoxice: Administrarea concomitentă a amfotericinei B lipozomale și a altor medicamente nefrotoxice (de exemplu, ciclosporină, aminoglicozide și pentamidină) poate crește potențialul de nefrotoxicitate indusă de medicament la unii pacienți. Totuși, s-a constatat că nefrotoxicitatea asociată administrării concomitente de ciclosporină și/sau aminoglicozide și de amfotericină B lipozomală a fost mult mai puțin frecventă decât în cazul administrării concomitente de amfotericină B convențională. Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale la pacienții cărora li se administrează concomitent amfotericină B lipozomală și alte medicamente nefrotoxice.

Corticosteroizi, corticotropină (ACTH) și diuretice: Administrarea concomitentă de corticosteroizi, corticotropină (ACTH) și diuretice (diuretice de ansă și tiazidice) poate exacerba hipokaliemia.

Glicozide digitalice: Hipokaliemia indusă de amfotericina B lipozomală poate exacerba toxicitatea medicamentelor digitalice.

Relaxante musculare: Hipokaliemia indusă de amfotericina B lipozomală poate accentua efectul asemănător curarei al relaxantelor pentru mușchii scheletici (de exemplu, tubocurarina).

Antifungice: Administrarea concomitentă de flucitozină poate crește toxicitatea flucitozinei, deoarece captarea celulară a acesteia poate crește și/sau excreția renală poate fi afectată.

Medicamente antineoplazice: Utilizarea concomitentă a medicamentelor antineoplazice poate crește potențialul de nefrotoxicitate, bronhospasm și hipotensiune arterială. Medicamentele antineoplazice trebuie utilizate cu prudență.

Transfuzii de leucocite: S-a raportat o toxicitate pulmonară acută la pacienții cărora li s-a administrat amfotericină B convențională (sub forma complexului dezoxicolat de sodiu) în timpul unei transfuzii de leucocite sau la scurt timp după aceasta. Prin urmare, se recomandă amânarea perfuziilor cât mai mult posibil după acest eveniment și continuarea monitorizării funcției pulmonare.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile de teratogenitate la șobolan și iepure au indicat că amfotericina B lipozomală nu are potențial teratogen la aceste specii (vezi pct. 5.3).

Siguranța amfotericinei B lipozomale la femeile gravide nu a fost stabilită. Amfotericina B lipozomală poate fi administrată în timpul sarcinii doar dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru mamă și făt.

Infecțiile fungice sistemice au fost tratate cu succes cu amfotericină B convențională, fără efect aparent asupra fătului, însă numărul de cazuri raportate este insuficient pentru a se trage o concluzie privind siguranța amfotericinei B lipozomale în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă amfotericina B este excretată în laptele matern uman. Decizia de a alăpta sau nu în timpul tratamentului cu Amfotericină B lipozomală Tillomed trebuie luată în funcție de riscul pentru copil, beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Amfotericină B lipozomală Tillomed pentru mamă.

Fertilitatea

Nu s-au observat efecte adverse asupra performanței reproductive la masculi sau femele de șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele amfotericinei B lipozomale asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unele dintre reacțiile adverse la amfotericina B lipozomală menționate mai jos pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Febra și frisoanele sunt reacțiile la perfuzie foarte frecvente care pot apărea la administrarea amfotericinei B lipozomale.

Reacțiile mai puțin frecvente la perfuzie includ unul sau mai multe dintre următoarele simptome: senzație de apăsare sau durere în piept, dispnee, bronhospasm, înroșirea feței, tahicardie, hipotensiune arterială și dureri musculoscheletice (descrise ca artralgie, dureri de spate sau dureri de oase). Aceste reacții adverse se rezolvă rapid după oprirea perfuziei și, de obicei, nu reapar când este administrat din nou medicamentul sau pot fi absente dacă perfuzia este administrată lent (în peste 2 ore). Reacțiile la perfuzie pot fi prevenite prin medicamente luate în prealabil. Totuși, în cazul reacțiilor severe la perfuzie, este necesară întreruperea definitivă a tratamentului cu amfotericină B lipozomală (vezi pct. 4.4).

Două studii comparative dublu-orb au relevat că incidența reacțiilor la perfuzie la pacienții tratați cu amfotericină B lipozomală a fost semnificativ mai mică decât la pacienții cărora li s-a administrat amfotericină B convențională sau complex de amfotericină B lipidică.

Datele grupate ale mai multor studii clinice randomizate și controlate, la care au participat peste 1 000 de pacienți, fiind comparate reacțiile la amfotericina B lipozomală și la amfotericina B convențională, au arătat că evenimentele adverse au fost semnificativ mai puțin severe și semnificativ mai puțin frecvente la pacienții tratați cu amfotericină B lipozomală decât la cei cărora li s-a administrat amfotericină B convențională.

Amfotericina B convențională este nefrotoxică, într-o anumită măsură, la majoritatea pacienților cărora li se administrează medicamentul intravenos. Două studii dublu-orb au relevat că incidența nefrotoxicității asociate amfotericinei B lipozomale (adică o creștere a nivelului de creatinină serică de peste două ori) a fost de aproximativ jumătate din cea asociată amfotericinei B convenționale sau complexului de amfotericină B lipidică.

Reacțiile adverse menționate în continuare se bazează pe datele din studii clinice și pe experiența de după punerea pe piață referitoare la amfotericina B lipozomală. Frecvența lor a rezultat din analiza datelor cumulate ale unor teste clinice pe 688 de pacienți tratați cu amfotericină B lipozomală. Frecvența reacțiilor adverse apărute după punerea pe piață este necunoscută.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de clasa organului sistemului (MeDRA) și de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt raportate în ordinea descrescătoare a gravității.

În privința frecvenței, reacțiile adverse pot fi:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasa organului sistemului	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			trombocitopenie		anemie
Tulburări ale sistemului imunitar			reacție anafilactoidă		reacții anafilactice, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	hipokalemie	hiponatremie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hiperglicemie hiperkalemie			
Tulburări ale sistemului nervos		durere de cap	convulsii		
Tulburări cardiace		tahicardie			stop cardiac, aritmie cardiacă
Tulburări vasculare		hipotensiune, vasodilatație, înroșirea feței			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		dispnee	bronhospasm		
Tulburări gastrointestinale	greață, vomă	diaree, durere abdominală			
Tulburări hepatobiliare		teste ale funcției hepatice anormale, hiperbilirubinemie, creșterea fosfatazei alcaline			
Afecțiuni cutanate și subcutanate		erupție cutanată			angioedem
Afecțiuni musculoscheletale și ale țesutului conectiv		durere de spate			rabdomioliză (asociată cu hipokaliemie), dureri musculoscheletale

					(descrie ca artralgie sau dureri de oase).
Tulburări renale și urinare		nivel crescut de creatinină și uree serică			blocaj renal, insuficiență renală
Tulburări generale și afecțiuni la nivelul locului de administrare	frisoane, febră	durere toracică			

Interferență cu testele pentru fosfat:

Pot apărea rezultate incorecte privind un nivel crescut de fosfat seric dacă probele de la pacienții cărora li se administrează amfotericină B lipozomală sunt analizate cu testul PHOSm (de exemplu, realizat în analizoare Beckman Coulter cu *Synchron LX20*).

În cazuri rare, au apărut în timpul tratamentului cu amfotericină B convențională reacții precum pierderea temporară a auzului, tinitus, tulburări de vedere și vedere dublă.

După perfuzii cu amfotericină B convențională, au apărut cu o frecvență necunoscută și următoarele reacții adverse: creșterea tensiunii arteriale, agranulocitoză, tulburări de coagulare a sângelui, eozinofilie, leucocitoză, leucopenie, encefalopatie, simptome neurologice, neuropatie periferică, diabet insipid nefrogen, erupție maculopapulară, erupție cutanată, exfoliere cutanată, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, dureri articulare, dureri musculare, insuficiență hepatică acută, icter.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9. Supradozaj

Toxicitatea amfotericinei B lipozomale din cauza supradozajului acut nu a fost stabilită, dar sunt de așteptat reacții adverse despre care se cunoaște că sunt asociate administrării unor doze normale de amfotericină B lipozomală (vezi pct. 4.8 Reacții adverse).

În caz de supradozaj, administrarea trebuie întreruptă imediat. Starea clinică a pacientului, inclusiv funcția renală și cea hepatică, electroliții serici și starea hematologică trebuie monitorizate cu atenție. Pacienții trebuie gestionați în funcție de nevoile lor clinice. Hemodializa sau dializa peritoneală nu pare să afecteze eliminarea amfotericinei B lipozomale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antifungice de uz sistemic, antibiotice; codul ATC: J02AA01.

Amfotericina B este un antibiotic antifungic polienic macrociclic produs de *Streptomyces nodosus*. Lipozomii sunt vezicule sferice închise formate dintr-o varietate de substanțe amfile, cum ar fi

fosfolipidele. Imediat ce intră în contact cu soluții apoase, fosfolipidele se aranjează în membrane duble. Datorită conținutului său de molecule lipofile, amfotericina B poate fi stocată în membrana dublă lipidică a lipozomilor. În funcție de concentrația obținută în fluidele corporale și de sensibilitatea organismului fungic, amfotericina B acționează ca fungistatic sau fungicid.

Se crede că medicamentul funcționează prin legarea sa de steroli din membrana celulelor fungice, modificând astfel permeabilitatea acestora și permițând diferitelor molecule mici să se scurgă prin membrană. Deoarece și celulele mamiferelor conțin steroli, se presupune că deteriorarea celulară produsă de amfotericina B la oameni și la fungi se bazează pe mecanisme similare.

Microbiologie:

Amfotericina B, componenta antifungică a medicamentului Amfotericină B lipozomală Tillomed, acționează puternic *in vitro* împotriva foarte multor specii de fungi, însă are efecte nule sau minime asupra bacteriilor și virusurilor.

Pentru identificarea organismelor fungice, probele pentru culturile și testele de laborator relevante (serologie, histopatologie) trebuie prelevate înainte de tratament. Tratamentul poate fi inițiat chiar dacă nu se cunosc încă rezultatele testării culturilor sau ale altor teste de laborator; când acestea devin disponibile, tratamentul antiinfecțios trebuie modificat în consecință.

Sensibilitatea speciilor selectate poate fluctua geografic și în timp, fiind oportună cunoașterea acestora la nivel regional, mai ales în cazul tratării unor infecții severe. Informațiile prezentate în Tabelele 1 și 2 sunt menite să ofere indicii privind probabilitatea ca microorganismele să fie sau nu sensibile la amfotericina B lipozomală. Ca în cazul oricărui agent antimicrobian, au fost identificate izolate clinice cu sensibilitate redusă la amfotericina B lipozomală.

Testarea sensibilității drojdiilor și sporilor de mușci a fost efectuată conform metodelor Subcomitetului de testare a sensibilității antifungice al Comitetului european pentru testarea sensibilității antimicrobiene (AFST-EUCAST, Lass-Flörl și colab., Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637-41). Consultați Tabelele 1 și 2 pentru datele privind sensibilitatea *in vitro* (valori MHK/MIC 90).

Tabelul 1. Sensibilitatea *in vitro* a drojdiei la amfotericina B lipozomală

Specie	Număr de izolate	Interval [$\mu\text{g/ml}$]
Specia de <i>Candida</i>		
<i>C. albicans</i>	59	0,015 – 0,12
<i>C. glabrata</i>	18	0,5 – 1
<i>C. parapsilosis</i>	18	0,5 – 1
<i>C. krusei</i>	19	0,5 – 2
<i>C. lusitaniae</i>	9	0,06 – 0,125
<i>C. tropicalis</i>	10	0,25 – 1
<i>C. guilliermondii</i>	4	0,06 – 0,12
Altele		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03 – 0,06
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0,06 – 0,12
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0,03 – 0,06
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0,03 – 0,06
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0,01 – 0,03
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0,06 – 0,25

Tabelul 2. Sensibilitatea *in vitro* a mucegaiurilor la amfotericina B lipozomală

Specie	Număr de izolate	Interval [$\mu\text{g/ml}$]
Specia de <i>Aspergillus</i>		
<i>A. fumigatus</i>	29	0,5 – 2
<i>A. terreus</i>	34	2 – 4
<i>A. flavus</i>	21	1 – 4
<i>A. niger</i>	13	1 – 2
Zigomicete		
Specia de <i>Rhizomucor</i>	17	0,3 – 0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125 – 1
Specia de <i>Absidia</i>	17	0,5 – 2
<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3	0,03 – 0,25
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1 – 4
Specia de <i>Rhizopus</i>	12	1 – 4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03 – 0,5
Specia de <i>Mucor</i>	11	0,03 – 0,5
Specia de <i>Cunninghamella</i>	4	0,5 – 4
Altele		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	> 8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1 – 2
<i>Penicillium marneffei</i>	2	0,03 – 0,25
Specia de <i>Penicillium</i>	2	0,5 – 1
<i>Fusarium solani</i>	2	4 – 8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03 – 0,5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1 – 2
<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125 – 0,5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01 – 0,06
<i>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0,5 – 1

Amfotericina B lipozomală a demonstrat eficacitate în studiile pe animale privind leishmanioza viscerală (provocată de *Leishmania infantum* și *Leishmania donovani*). Șoarecii infectați cu *Leishmania infantum* au fost tratați cu amfotericină B lipozomală 3 mg/kg în 3 până la 7 doze. Toate regimurile de dozare au funcționat mai rapid decât stibogluconatul de sodiu la șoarece și nu au prezentat nicio toxicitate. La șoarecii infectați cu *Leishmania donovani*, amfotericina B lipozomală a fost de 5 ori mai eficientă și de 25 de ori mai puțin toxică decât amfotericina B convențională.

Valori critice pentru testarea sensibilității

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității Microbiene (EUCAST) pentru cefuroximă și sunt listate la: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea amfotericinei B lipozomale a fost stabilită în cadrul unor studii clinice privind tratamentul infecțiilor fungice sistemice, tratamentul febrei de origine necunoscută la pacienții neutropenici și tratamentul leishmaniozei viscerale. Aceste studii au inclus teste randomizate comparative pentru amfotericina B lipozomală și amfotericina B convențională în cazul infectării confirmate cu *Aspergillus* și *Candida*, eficacitatea ambelor medicamente fiind comparabilă. Atât la pacienții adulți, cât și la copiii și adolescenții cu febră neutropenică și suspiciune de infecție fungică, rezultatele unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, au arătat că amfotericina B lipozomală administrată într-o doză de 3 mg/kg/zi este la fel de eficientă ca amfotericina B convențională. Eficacitatea amfotericinei B lipozomale în tratamentul leishmaniozei viscerale a fost demonstrată clar la un număr considerabil de pacienți imunocompetenți și imunocompromiși.

Infecții fungice filamentoase invazive (IFFI), inclusiv cu *Aspergillus spp.*: Eficacitatea amfotericinei B lipozomale pentru tratamentul primar al IFFI confirmate sau probabile a fost demonstrată într-un studiu multicentric prospectiv, randomizat, pe scară largă (Studiu AmBiLoad), pe pacienți imunodeprimați, în principal neutropenici (> 30 de zile), de toate vârstele. Pacienții au fost observați timp de 12 săptămâni. S-a efectuat o comparație între doza standard, de 3 mg/kg/zi (n=107), și un regim de dozaj mare, de 10 mg/kg/zi (n=94), în primele 14 zile de tratament. Rata de răspuns pentru perioada de tratament analizată a fost de 50% la pacienții cu doza standard și de 46% la cei cu regim de dozaj mare. Diferențele nu au fost semnificative statistic. Perioada medie până la rezolvarea febrei a fost similară la doza standard și la regimul de dozaj mare (6 și, respectiv, 5 zile). La 12 săptămâni după prima administrare de amfotericină B lipozomală, rata de supraviețuire a fost de 72% în cazul dozei standard și de 59% în cazul regimului de dozaj mare, o diferență nesemnificativă statistic.

Candidoză invazivă: În cadrul unui studiu multinațional de non-inferioritate, randomizat, dublu-orb, la adulți și copii, amfotericina B lipozomală (3 mg/kg/zi) ca tratament primar al candidozei sau candidozei invazive a fost la fel de eficientă ca micafungina (100 mg/zi [greutate corporală > 40 kg] sau 2 mg/kg/zi [greutate corporală ≤ 40 kg]). Amfotericina B lipozomală și micafungina s-au administrat pe o perioadă medie de 15 zile. Rata de răspuns a fost de 89,5% (170/190) în grupul cu amfotericină lipozomală B și 89,6% (181/202) în grupul cu micafungină (per set de analiză a protocolului) (Kuse și colab., Lancet 2007; 369:1519-27). Substudiul pediatric, care a inclus pacienți nou-născuți, inclusiv prematuri, a arătat o rată de răspuns mai mare numeric la pacienții de toate vârstele tratați cu amfotericină B lipozomală, cu excepția bebelușilor prematuri. Rata de răspuns a fost de 88,1% (37/42) pentru amfotericina B lipozomală și de 85,4% (35/41) pentru micafungină (per set de analiză a protocolului) (Queiroz-Zelles și colab., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1-7)

Mucormicoză invazivă (zigomicoză): Nu există studii clinice pe scară largă, randomizate, în domeniul mucormicozei. Într-un studiu retrospectiv efectuat pe o perioadă de 15 ani, au fost incluși 59 de pacienți hematologici cu mucormicoză (zigomicoză) confirmată sau suspectată. Tratamentul a avut succes la 18 pacienți (37%): 9 din 39 de pacienți care au primit amfotericină B convențională (23%) și 7 din 12 pacienți care au primit amfotericină B lipozomală (58%) au răspuns la tratament (Pagano și colab., Haematologica. 2004;89(2):207-14). Grupul de lucru pentru zigomicoză al Confederației europene de micologie medicală (ECMM) a colectat prospectiv cazuri de pacienți cu zigomicoză. 130 de pacienți au primit amfotericină B lipozomală fie singură, fie în combinație, ca terapie de primă linie. La pacienții cărora li s-a administrat amfotericină B lipozomală ca unic medicament antifungic și s-au vindecat, durata medie a tratamentului a fost de 55 de zile (interval de 14 – 169 de zile), iar doza medie zilnică a fost de 5 mg/kg (interval de 3 – 10 mg/kg). Rata de supraviețuire a fost de 68% (Skiada și colab.; Clin Microbiol Infect 2011; 17 (12): 1859-67).

În cadrul unui studiu pilot la care au participat 20 de pacienți, amfotericina B lipozomală (doze ≥ 5 mg/kg) în monoterapie a fost comparată cu amfotericina B lipozomală plus deferasirox. Rata de succes generală (supraviețuire, stabil clinic, îmbunătățire prin tratament radiologic) a fost de 67% (6 din 9 pacienți) după 30 de zile și 56% (5 din 9 pacienți) după 90 de zile în grupul care a primit amfotericină B lipozomală în monoterapie și de numai 18% (2 din 11 pacienți), atât după 30 de zile, cât și după

90 de zile, în grupul care a primit amfotericină B plus deferaxirox (Spellberg și colab.; j antimicrob chemother 2012; 67: 715-22).

Într-un studiu pilot prospectiv privind administrarea de amfotericină B lipozomală în doză mare (10 mg/kg/zi) ca tratament inițial pentru mucormicoză, durata medie a tratamentului la pacienții care au primit 10 mg/kg/zi a fost de 13,5 zile (interval de 0 – 28 de zile). Obiectivul principal a fost succesul tratamentului în săptămâna 4 sau la sfârșitul acestuia (dacă nu mai devreme). Din 33 de pacienți evaluați, au răspuns 12 (36%, din care 18% cu remisie completă [RC: Răspuns Complet] și 18% cu remisie parțială [RP: Răspuns Parțial]). Rata de răspuns a crescut la 45% în săptămâna 12. Rata de supraviețuire a fost de 62% în săptămâna 12 și de 47% în săptămâna 24 (Lanternier și colab.; j Antimicrob Chemother 2015; 70 (11): 3116-23).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al amfotericinei B lipozomale, bazat pe concentrațiile plasmatice totale de amfotericină B, a fost realizat la pacienți oncologici cu neutropenie febrilă și pacienți cu transplant de măduvă osoasă cărora li s-a administrat amfotericină B lipozomală prin perfuzie de 1 oră, într-o doză de 1 – 7,5 mg/kg/zi, timp de 3 până la 20 de zile. Profilul farmacocinetic al amfotericinei B lipozomale diferă semnificativ de ceea ce este raportat în literatură pentru formele convenționale de dozare a amfotericinei B: Atât concentrația plasmatică (C_{max}), cât și expunerea (AUC_{0-24}) au fost mai mari după administrarea amfotericinei B lipozomale decât după administrarea amfotericinei B convenționale. Parametrii farmacocinetici ai amfotericinei B lipozomale după administrarea primei și ultimei doze (media $\pm$ abaterea standard) s-au încadrat în următoarele intervale:

C_{max}	7,3 μ g/ml ($\pm$ 3,8) până la 83,7 μ g/ml ($\pm$ 43,0)
Timp de înjumătățire ($T_{1/2}$)	6,3 h ($\pm$ 2,0) până la 10,7 h ($\pm$ 6,4)
AUC_{0-24}	27 μ g.hr/ml ($\pm$ 14) până la 555 μ g.hr/ml ($\pm$ 311)
Clearance (Cl)	11 ml/h/kg ($\pm$ 6) până la 51 ml/h/kg ($\pm$ 44)
Cantitate distribuită	0,10 l/kg ($\pm$ 0,07) până la 0,44 l/kg ($\pm$ 0,27)

Valorile farmacocinetice minimă și maximă nu au fost stabilite neapărat în raport cu dozele minimă și maximă respective. După administrarea amfotericinei B lipozomale, starea de echilibru (stabilitatea) a fost atinsă rapid (în general, după 4 zile de tratament).

Farmacocinetica amfotericinei B lipozomale după administrarea primei doze nu este liniară, ceea ce înseamnă că există o disproporție între concentrațiile serice ale amfotericinei B lipozomale și doza crescută. Se consideră că această disproporție dintre doză și răspuns apare din cauza saturației clearance-ului reticuloendotelial al amfotericinei B lipozomale. Nu a existat o acumulare semnificativă de medicament în plasmă după administrarea repetată a 1 până la 7,5 mg/kg/zi. Cantitatea administrată în ziua 1 și la starea de echilibru sugerează că amfotericina B lipozomală este distribuită extensiv în țesuturi. Timpul de înjumătățire final ($t_{1/2\beta}$) al amfotericinei B lipozomale după doze repetate a fost de aproximativ 7 ore. Valorile au fost măsurate într-un interval de șase până la zece ore. Excretarea amfotericinei B lipozomale nu a fost studiată. Căile metabolice ale amfotericinei B și ale amfotericinei B lipozomale sunt necunoscute.

Pe baza mărimii lipozomilor, se presupune că amfotericina B lipozomală nu trece printr-o filtrare glomerulară și nici nu este excretată pe cale renală, evitându-se astfel interacționarea acesteia cu celulele tubilor distali și reducându-se riscul de nefrotoxicitate asociat formelor de dozare a amfotericinei B convenționale.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii amfotericinei B lipozomale nu a fost studiat în mod explicit. Pe baza datelor disponibile, se poate presupune că nu este necesară modificarea dozei la pacienții care efectuează hemodializă sau proceduri de hemofiltrare. Totuși, pe cât posibil, nu trebuie să se administreze Amfotericină B lipozomală Tillomed în timpul procedurii propriu-zise.

5.3. Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate subcronică la câine (o lună), iepure (o lună) și șobolan (trei luni), la doze egale sau, la unele specii, mai mici decât dozele terapeutice clinice de 1 până la 3 mg/kg/zi, toxicitatea amfotericinei B lipozomale a fost direcționată către ficat și rinichi – care sunt și organe țintă ale toxicității amfotericinei B.

S-a demonstrat că amfotericina B lipozomală nu este mutagenă în organismele bacteriene și ale mamiferelor.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pentru amfotericina B lipozomală.

Nu s-au observat efecte adverse asupra performanței reproductive la masculi sau femele de șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Fosfatidilcolină din soia hidrogenată
Coolesterol
Disteroil fosfatidilglicerol
All-*rac*- α -tocoferol
Zaharoză
Succinat disodic hexahidrat
Hidroxid de sodiu (E524) (pentru reglarea pH-ului)
Acid clorhidric concentrat (37%) (pentru reglarea pH-ului)

6.2. Incompatibilități

Medicamentul Amfotericină B lipozomală Tillomed este incompatibil cu soluțiile saline și nu poate fi amestecat cu alte medicamente sau cu electroliți.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3. Perioada de valabilitate

5 ani

Perioada de valabilitate după reconstituire/diluare

Deoarece Amfotericină B lipozomală Tillomed nu conține agenți bacteriostatici, din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit sau diluat trebuie utilizat imediat.

Durata și condițiile păstrării înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2 – 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Totuși, studiile au indicat următoarele date privind stabilitatea chimică și fizică a medicamentului Amfotericină B lipozomală Tillomed în uz:

Perioada de valabilitate după reconstituire

Flacoane de sticlă timp de 48 de ore la 25 ± 2 °C expuse la lumină ambientală.

Flacoane de sticlă și seringi din polipropilenă până la 7 zile la 2 – 8 °C.

Nu congelați.

NU PĂSTRAȚI flacoane utilizate parțial pentru a le utiliza ulterior.

Perioada de valabilitate după diluarea cu soluție de dextroză perfuzabilă

Pungă de perfuzie din PVC: 25 ± 2 °C sau $2 - 8$ °C. Nu congelați.

Consultați tabelul de mai jos pentru recomandări:

Diluant	Concentrație	Concentrația de amfotericină B mg/ml	Perioada maximă de păstrare la $2 - 8$ °C	Perioada maximă de păstrare la 25 ± 2 °C
Soluție de dextroză 50 mg/ml (5%) perfuzabilă	1:2	2,0	7 zile	72 de ore
	1:8	0,5	7 zile	72 de ore
	1:20	0,2	4 zile	24 de ore
Soluție de dextroză 100 mg/ml (10%) perfuzabilă	1:2	2,0	48 de ore	72 de ore
Soluție de dextroză 200 mg/ml (20%) perfuzabilă	1:2	2,0	48 de ore	72 de ore

Pungi de perfuzie din poliolefină: 25 ± 2 °C sau $2 - 8$ °C. Nu congelați.

Consultați tabelul de mai jos pentru recomandări:

Diluant	Concentrație	Concentrația de amfotericină B mg/ml	Perioada maximă de păstrare la $2 - 8$ °C	Perioada maximă de păstrare la 25 ± 2 °C
Soluție de dextroză 50 mg/ml (5%) perfuzabilă	1:2	2,0	7 zile	24 de ore
	1:8	0,5	7 zile	24 de ore
	1:20	0,2	7 zile	24 de ore
Soluție de dextroză 100 mg/ml (10%) perfuzabilă	1:2	2,0	48 de ore	
	1:20	0,2	48 de ore	
Soluție de dextroză 200 mg/ml (20%) perfuzabilă	1:2	2,0	48 de ore	

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la peste 25 °C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Medicamentul Amfotericină B lipozomală Tillomed se prezintă în fiole de sticlă transparentă Tip I, sterile, de 20 ml. Închiderea constă dintr-un dop de cauciuc bromobutlic acoperit cu omniflex 3G gri închis și un inel de etanșare din aluminiu prevăzut cu un capac de plastic detașabil, nefiletat, de culoare albastră. Flacoanele de unică folosință sunt disponibile în cutii cu filtre de 5 microni.

Dimensiunile pachetului:

1 flacon cu 1 filtru și 10 flacoane cu 10 filtre.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea

Citiți cu atenție toată această secțiune înainte de a începe prepararea.

Datorită proprietăților farmacocinetice unice, medicamentul nu este echivalent cu formulele nelipozomale ale amfotericinei B.

Trebuie avut grijă să se evite amestecarea acestor medicamente, deoarece dozele lor sunt variabile

Medicamentul Amfotericină B lipozomală Tillomed trebuie reconstituit cu apă sterilă pentru preparate injectabile (fără agenți antibacterieni) și diluat în soluție de glucoză de 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%) sau 200 mg/ml (20%) doar pentru perfuzie.

Medicamentul Amfotericină B lipozomală Tillomed nu este compatibil cu clorura de sodiu; nu trebuie dizolvat sau diluat cu soluție salină sau administrat printr-o linie de perfuzie utilizată anterior pentru soluție salină decât dacă a fost spălată în prealabil cu soluție de glucoză de 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%) sau 200 mg/ml (20%) pentru perfuzie. Dacă nu este posibil, perfuzia cu Amfotericină B lipozomală Tillomed trebuie administrată printr-o linie separată. Medicamentul Amfotericină B lipozomală Tillomed nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu electroliți. Utilizați tehnica aseptică în timpul tuturor etapelor de lucru, deoarece nici medicamentul Amfotericină B lipozomală Tillomed și nici soluțiile specificate pentru dizolvare și diluare nu conțin conservanți.

După reconstituire, pH (între 5,0 și 6,0) și osmolalitate (între 200 mOsmol/kg până la 400 mOsmol/kg).

Dispersia perfuzabilă de Amfotericină B lipozomală Tillomed se prepară astfel:

1. Injectați 12 ml de apă sterilă pentru produse injectabile în fiecare flacon cu Amfotericină B lipozomală Tillomed, obținând astfel o soluție care conține (la o cantitate totală de 12,5 ml) 4 mg/ml de amfotericină B.

2. IMEDIAT după adăugarea apei, AGITAȚI PUTERNIC FLACONUL(FLACOANELE) TIMP DE CEL PUȚIN 30 DE SECUNDE, pentru dizolvarea completă a medicamentului Amfotericină B lipozomală Tillomed. După reconstituirea cu apă pentru produse injectabile, concentratul este o dispersie galbenă, transparentă. Inspectați vizual flaconul și, dacă medicamentul nu s-a dizolvat complet, continuați să îl agitați, dar nu mai mult de 120 de secunde. Dispersia nu trebuie utilizată dacă există semne de precipitare a particulelor.

3. Calculați cantitatea de medicament Amfotericină B lipozomală Tillomed reconstituit (concentrație de 4 mg/ml) necesară pentru diluare (vezi Tabelul 4).

4. Soluția de administrat prin perfuzie se obține prin diluarea medicamentului Amfotericină B lipozomală Tillomed reconstituit cu 1 – 19 părți de soluție de glucoză de 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%) sau 200 mg/ml (20%) pentru perfuzie.

Astfel, concentrația finală de Amfotericină B lipozomală Tillomed este în intervalul recomandat pentru amfotericina B, de 2,0 – 0,2 mg/ml (vezi Tabelul 4).

5. Retrageți într-o seringă sterilă cantitatea dorită de Amfotericină B lipozomală Tillomed reconstituită și transferați într-un recipient steril împreună cu cantitatea necesară de soluție de glucoză de 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%) sau 200 mg/ml (20%) pentru perfuzie, folosind filtrul de 5 μm furnizat.

Pentru administrarea perfuziei cu Amfotericină B lipozomală Tillomed, se poate utiliza filtrul cu membrană integrat. Totuși, porii filtrului trebuie să aibă un diametru mediu de cel puțin 1,0 μm.

Tabelul 4: Exemplu de preparare a dispersiei de Amfotericină B lipozomală Tillomed pentru o doză de 3 mg/kg/zi, cu soluție de glucoză de 50 mg/ml (5%) pentru perfuzie.

Greutate corporală (kg)	Număr de fiole necesar	Cantitate de amfotericină B lipozomală (mg) de extras pentru diluare	Cantitate de amfotericină B lipozomală reconstituită (ml)*	Preparare concentrația în de 0,2 mg/ml (proporție de 1:20)		Preparare concentrația în de 2,0 mg/ml (proporție de 1:2)	
				Cantitate necesară Glucoză 50 mg/ml (5%) (ml)	Cantitate totală (ml; amfotericină B lipozomală plus glucoză 50 mg/ml (5%))	Cantitate necesară Glucoză 50 mg/ml (5%) (ml)	Cantitate totală (ml; amfotericină B lipozomală plus glucoză 50 mg/ml (5%))
10	1	30	7,5	142,5	150	7,5	15
25	2	75	18,75	356,25	375	18,75	37,5
40	3	120	30	570	600	30	60
55	4	165	41,25	783,75	825	41,25	82,5
70	5	210	52,5	997,5	1.050	52,5	105
85	6	255	63,75	1.211,25	1.275	63,75	127,5

* Fiecare flacon de Amfotericină B lipozomală Tillomed (50 mg) se reconstituie cu 12 ml de apă pentru preparate injectabile până la o concentrație de amfotericină B de 4 mg/ml.

Medicamentul este **de unică folosință** și **orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată**. Nu păstrați flacoanele deschise pentru utilizare ulterioară.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tillomed Malta Limited
Tower Business Centre 2nd floor,
Tower Street, SWATAR
Birkirkara, BKR4013
Malta

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16216/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2025